



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

**This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.**

출 원 번 호 : 특허출원 2003년 제 0061938 호  
Application Number 10-2003-0061938

출 원 년 월 일 : 2003년 09월 04일  
Date of Application SEP 04, 2003

출 원 인 : 동아제약주식회사  
Applicant(s) DONG-A PHARM. CO., LTD.

2004 년 9 월 13 일

특 허 청  
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

著者명]	박희승원서
발행구분]	특허
출판처]	특허청장
발행일자]	2003.09.04
발명의 명칭]	7- 카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 칸라본. 인 수화물. 이의 제조방법 및 용도
발명의 영문명칭]	7-CARBOXYMETHYLOXY-3',4',5-TRIMETHOXY FLAVONE. MONOHYDRATE. THE PREPARATION METHOD AND USES THEREOF
출원인]	
【명칭】	동아제약 주식회사
【출원인 코드】	1-1998-000906-1
제리인]	
【성명】	이원희
【대리인 코드】	9-1998-000385-9
【포관위임등록번호】	1999-012838-7
발명자]	
【성명의 국문표기】	유우희
【성명의 영문표기】	YOO,Moohi
【주민등록번호】	520325-2023916
【우편번호】	135-241
【주소】	서울특별시 강남구 개포1동 652 우성3차아파트 5동 801호
【국적】	KR
발명자]	
【성명의 국문표기】	김동성
【성명의 영문표기】	KIM,Dongsung
【주민등록번호】	620317-1053118
【우편번호】	138-916
【주소】	서울특별시 송파구 잠실5동 주공아파트 501동 903호
【국적】	KR
발명자]	
【성명의 국문표기】	김용덕
【성명의 영문표기】	KIM,Yongduck

【주민등록번호】710527-1628624  
 【우편번호】442-470  
 【주소】경기도 수원시 팔단구 영동동 신나우신 주공아파트 503  
 등 201호  
 【국적】KR  
 【명자】  
 【성명의 국문표기】김원배  
 【성명의 영문표기】KIM,Wonbae  
 【주민등록번호】470801-1011928  
 【우편번호】135-270  
 【주소】서울특별시 강남구 도곡동 407-6 대림아크로빈 A동 1801  
 호  
 【국적】KR  
 【사칭구】참구  
 【지】독허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규  
 정에 의한 출원심사 ( ) 청구합니다. 대리인  
 이원희 (인)  
 【수수료】  
 【기본출원료】20 면 29,000 원  
 【가산출원료】17 면 17,000 원  
 【우선권주장료】0 건 0 원  
 【심사청구료】9 항 397,000 원  
 【합계】443,000 원  
 【부서류】1. 요약서·명세서(도면)\_1봉

【요약서】

【약】

본 발명은 대장균 포함한 위장관 보호작용을 갖는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-리메옥시 클라본의 약학적 정량형의 제조에 적절한 비습성 생성물인 7-카르복시 메틸옥시-3',4',5-트리메옥시 클라본, 일수화물, 이의 제조방법 및 용도에 관한 것이

본 발명에 따른 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메옥시 클라본, 일수화물은 대 장균 포함한 위장관 보호작용을 가지고 있으며, 습성이 없어 동상적인 신내 습도 건하에서도 취급 및 보관이 용이하고, 약제 제조시에 사용한 경우 잔성 화합물을 관성있게 포함하도록 한 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 7-카르복시메틸옥시 '3',4',5-트리메옥시 클라본.일수화물을 제조하는 방법은 전합성의 여러 공정 단계간 축소될 수 있고, 메틸화 반응을 가압 조건에서 수행한 필요가 없어 온화한 조건에 화합물을 제조할 수 있으며, 별도로 재결정 또는 크로마토그래피와 같은 정제 과 이 필요 없이 대량으로 제조할 수 있다.

【표도】  
도 1

【언어】

7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메옥시 클라본, 일수화물, 위장관

【명세서】

【발명의 명칭】

7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화합물, 이의 제조방법 및 용  
7-CARBOXYMETHYLOXY-3',4',5-TRIMETHOXY FLAVONE, MONOHYDRATE, THE PREPARATION  
HOD AND USES THEREOF}

【발명의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡  
클라본.일수화합물의 열중량분석 결과값 나타낸 것이고,

도 2는 본 발명의 실시예 2에서 제조한 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡  
클라본.일수화합물의 열중량분석 결과값 나타낸 것이고,

도 3은 본 발명의 비교 실시예에서 제조한 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메  
톡시 클라본.무수화합물의 열중량분석 결과값 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

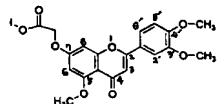
본 발명은 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화합물, 이의 제  
조방법 및 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 대장을 포함한 위장관 보호작  
을 갖는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본의 약학적 정량형 (metered

ae)의 제조에 적절한 비흡습성 생성물인 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시

라본. 인수화증, 이의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

화학식 2로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본은 클라본  
는 클라바는 화합물의 인종으로서, 대장을 포함한 위장관 보호작용이 있다고 알려  
있다 (WO 98/04541, 한국 대응 특허 96-30494호). 구체적으로 클라본 또는 클라바  
화합물은 위염 또는 위 궤양과 같은 위장관 질병과 궤양성 대장염 또는 크론병  
Crohn's disease)과 같은 염증성 장 질병에도 효능을 가지고 있는 것으로 알려져 있  
. 특히 하기 화학식 2로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본  
그 효과가 매우 우수하다고 보고되었다.

화학식 2]

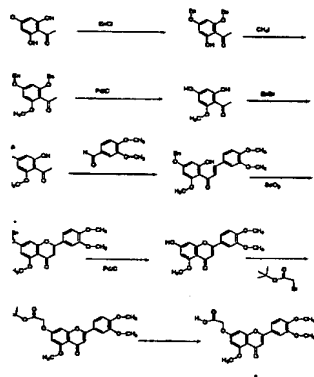


그러나, 본 발명자들은 상기 화학식 2로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-  
리메톡시 클라본은 무수물 형태의 화합물로서 흡습성이 있는 것을 발견하였다. 약  
의 제조시에는 약학적 정량형으로 제조하여 일정 중량으로 환성 화합물이 함유되도  
해야 한다. 그러나, 환성 화합물이 주위로부터 물을 흡수하는 흡습성을 가질 경우  
는 약물로부터 일정량의 환성 화합물이 일관성있게 포함되도록

수 없으며, 흡습성이 있는 물질은 취급 및 관리에 있어서 어려운 점이 있기 때문  
 7. 약물의 제조에 사용한 경우 문제점이 있어서 본 발명자들은 흡습성이 없는 약물  
 발에 노력하게 되었다.

한편, 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본의 제조방법으로 WO  
 /04541 (한국 대응 특허 96-30494호)에 하기 반응식 1과 같은 공정이 알려져 있다.  
 기 제조방법에서는 2,4,6-트리히드록시 아세토펜을 출발 물질로 하여 9 단계간  
 치는 전합성을 기본 관적으로 하고 있다.

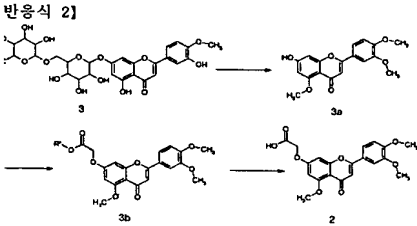
반응식 1]



상기 제조방법은 치환기의 형태가 다른 여러 종류의 유도체들을 만드는 데는

용하다. 그러나, 촉반 값으로 사용되는 2,4,6-트리히드록시 아세토펜이 고가의  
원재료로 비경제적이며, 반응 단계가 9 단계로서 산업적인 이용 가치가 떨어지고,  
체적인 반응 수율도 낮은 문제점이 있다. 또한, 히드록시기의 보호기로 쓰인 벤질  
단 제거하기 위해 팔라듐 촉매 (Pd/C) 하에서 수소 가압 반응을 실시하는 단계가 두  
! 이상 포함되는데, 이 때 압축된 기체단 취급하기 위한 특수한 장치가 필요하여  
업이 복잡하고 팔라듐 촉매가 고가라는 점에서 비경제적이며 수소 및 촉매단 산업  
으로 이용하는 경우 위험성이 수반된다는 단점이 있다.

또한, 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본의 제조방법으로 한국 출  
특허 98-41205호에 하기 반응식 2로 나타내어지는 공정이 공지되어 있다.



상기 제조방법에서는 먼저 염기 조건하에서 화학식 3의 화합물과 메틸화 시약을  
!응시켜 화학식 3의 탄소-3'과 탄소-5의 히드록시기를 메틸 에테르로 전환시키고  
처리하여 화학식 3a의 화합물을 제조하였다. 구체적으로는, 출발 물질인 화학식 3  
3', 5, 7-트리히드록시-4'-메톡시 플라본-7-루티노사이드를 디메틸포름아미드에



고, 탄산칼슘과 요오드화 메탄을 첨가한 후, 교반하면서 60℃에서 48시간 동안 밀폐용기에서 반응시켜 화학식 3의 탄소-3'과 탄소-5의 히드록시기단 메틸 에테르로 환시키고 산 처리하여 화학식 3a의 화합물을 제조하였다.

그런 후에 화학식 3a의 화합물에서 탄소-7의 히드록시기단 알킬옥시카르보닐메톡시기로 전환시켜 화학식 3b의 화합물을 제조하고, 카르복시기의 보호기단 탈보호시켜 화학식 2의 화합물을 제조하였다.

그러나, 상기 메틸화 반응은 가압 조건인 밀폐된 용기에서 수행해야 하므로 발생하는 압력으로 인해 생산시 별도의 장비가 필요로 하고, 위험을 수반하게 되며, 대량으로 생산할 경우에는 이에 필요한 가압 장비가 마련할 수 없어 효율적으로 생산할 수 없다. 또한, 화학식 3a의 화합물로부터 화학식 3b의 화합물을 제조할 때 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제를 해야하는 문제점이 있다. 따라서, 상기 제조방법은 비용과 위험을 수반하게 된다.

이에 본 발명자들은 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본, 일수화물이 카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본,무수물에 비하여 약학적 정량형의 제제에 적절한 비흡습성 화합물임을 밝혔으며, 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본,일수화물의 제조시에 상기 반응식 2의 공정보다 더 온화한 공정으로 가압 반응을 사용하지 않고, 컬럼 크로마토그래피를 사용하지 않는 경제적으로 적합하고 편하며, 대량으로 생산할 수 있는 제조방법을 발견하였다.

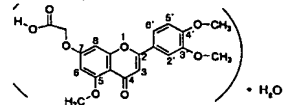
발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

본 발명의 목적은 풍상적인 실내 습도 조건하에서 취침이 용이하며 가족한 습도 조건에서도 화학적으로 안정한 비흡습성 잠질인 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메시 클라본, 일수화합, 이의 제조방법 및 용도군 제공하는 것이다.

### 살명의 구성

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시  
리본. 염수화합을 제공한다.

화학식 1]



본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메시 플라논.일수화물은 상기 화학식 2로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메시 플라논.무수염의 일수화물 형태로서 이와 유사한 약효를 가지고 있다. 구체적으로 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메시 플라논.무수염이 대장을 포함한 위장관으로 작용을 가지고 있는 것으로 WO 98/04541 (한국 대외 특허 96-30494호)에 공지되어 있으며 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물도 대장을 포함한 위장관 보호 작용을 가지고 있다. 구체적으로는 본 발명에 따른 화합물은 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도되는 염증성 대장 질환 모델에서 경구 또는 직장주사로 투여되었을 때 탁월한

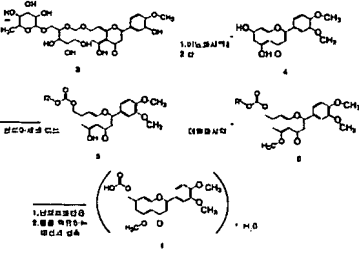
대장염효과를 보여주었다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은 위점막 손상 모델에서도  
은 위 점막 보호 효과를 나타내었다.

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 7-카르복시메탄옥시-3',4',5-  
리메톡시 클라본, 무수물에 비하여 흡습성이 매우 낮다. 구체적으로 실험에 1에서  
여지는 바와 같이, 동일한 조건 (25℃, 75% 상대습도)에서 본 발명에 따른 7-카르복  
메탄옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화물과 그 무수물을 방치하였을 때, 무  
물은 동일한 기간동안 4.6% 정도 무게가 증가하였다. 이것은 무수물이 수분을 흡수  
것에 기인한다. 그러나, 본 발명에 따른 일수화물은 일정기간 동안 무게 변화가  
의 없었다. 이 결과는 본 발명에 따른 일수화물이 흡습성이 없음을 나타낸다.

따라서, 7-카르복시메탄옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본을 유효성분으로 하는  
제제 제조시 본 발명에 따른 일수화물 형태의 화합물을 사용한 경우 약학적으로 정  
형 (metered dose)을 제조하여 완성 화합물을 일관성있게 포함하도록 할 수 있다.  
한, 약제 제조시 본 발명에 따른 화합물은 취급 및 보관이 용이하다는 장점이 있

또한, 본 발명은 하기 반응식 3에서 보여지는 바와 같이 하기 화학식 3의 3',5  
7-트리히드록시-4'-메톡시 클라본-7-무티노사이드를 출발물질로 하여 하기 화학식  
1의 7-카르복시메탄옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화물을 제조하는 방법을 제  
한다.

반응식 3]



(상기 식에서 R'은 보호기로서 에틸, 메틸, t-부틸, 벤질, 트리클로로에틸 또는 할랄기를 나타낸다)

구체적으로, 본 발명에 따른 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본.일수화물의 제조방법은 화학식 3의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시 라본-7-루티노사이드의 탄소-3'의 히드록시기란 메틸 에테르로 전환시키고 산 처리 후, 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와 반응시키고, 화학식 5의 7-알킬 시카르보닐메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시 클라본의 탄소-5의 히드록시기란 메틸 에테르로 전환시킨 후, 카르복시기의 보호기란 탈보호화시켜서 7-카르복시메틸 옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본을 얻고 이단 물을 함유하는 매질과 접촉시키는 것으로 구성된다.

구체적으로 본 반응에 의한 화학식 1의 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메  
시 클라본. 일수화합 제조방법은

(1) 화학식 3의 화합물을 염기 존재하에 메틸화 시약과 반응시켜 탄소-3'의 히  
드록시기에 메틸 에테르로 변형시킨 후, 산 처리하여 화학식 4의 화합물을 제조하는  
단계 (단계 1):

(2) 화학식 4의 화합물을 염기 존재하에 카르복시기가 보호된 알파-알로아세테  
트와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계 (단계 2):

(3) 화학식 5의 화합물을 메틸화 시약과 반응시켜 탄소-5의 히드록시기에 메틸  
에테르로 변형시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계 (단계 3): 및

(4) 화학식 6의 화합물을 탈보호화 반응시킨 후 증류 함유하는 매질에서 교반하  
화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메틸옥시 클라본의 일수화합을 제조하  
단계 (단계 4)로 이루어진다.

(단계 1)

단계 1에서는

첫째, 화학식 3의 3', 5, 7-트리히드록시-4'-메톡시 클라본-7-루티노사이드합  
매 중에서 염기 존재하에 메틸화 시약과 반응시켜 탄소-3'의 히드록시기에 메틸 에  
테르로 변형시켜 5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시 클라본-7-루티노사이드합 제조한다.

상기에서 반응 용매는 극성의 프로톤을 해리시킬 수 없는 용매 (aprotic  
Ivent)로서 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 및 아세톤으로 이루어진 군으로부

선택된다. 염기는 탄산 칼륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 및 탄산 나트륨으로  
푸어진 군으로부터 선택된다. 메틸화 시약은 요오드화 메탄 (methyl iodide, CH<sub>3</sub>I)  
는 디메틸황산 (Dimethyl Sulfate, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)을 사용할 수 있다. 반응 온도는 0℃  
서 150℃가 바람직하고, 0~90℃가 더욱 바람직하다.

상기 메틸화 반응을 통해 생성된 화합물은 재결정 또는 실리카겔 크로마토그라  
와 같은 특별한 정제과정 없이 다음 반응에 그대로 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 제조방법에서 상기 화학식 2의 화합물에는 많은 히드록시기가  
재하지만, 본 발명에서는 가장 반응성이 큰 탄소-3'의 히드록시기만을 메틸화하여  
릴 에테르로 전환시켰다. 종래 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법에서 메틸화 반  
(수득율 76%)은 가압 반응 조건인 밀폐된 용기에서 장시간 동안 반응시켜 히드록시  
간 메틸 에테르로 전환시켜야 하므로 발생하는 압력으로 인해 별도의 장비가 필요  
하지만, 본 발명에서는 상압 조건에서 메틸화 반응을 수행할 수 있으며, 반응 수  
율 (82%)도 높다.

둘째, 상기에서 얻은 화합물을 용매 중에서 산 처리하여 화학식 4의 5,7-디히드  
시-3',4'-디메톡시 플라본을 제조한다.

상기에서 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 알콜성 수용액 또는 물을 사용할 수  
있으며, 알콜성 수용액을 사용하는 것이 바람직하다. 산은 염산 또는 황산을 사용할  
있다. 반응 온도는 0℃에서 100℃까지가 바람직하다.

(단계 2)

단계 2는 화학식 4의 5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시 플라본을 용매 중에서 열 존재하에 카르복시기가 보호된 알파 할로 아세테이트와 반응시켜 화학식 5의 7-알옥시카르보닐메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시 플라본을 제조하는 단계이다.

상기에서 반응 용매는 극성의 프로톤을 해리시킬 수 없는 용매 (aprotic solvent)로서 디메틸포름아미드, 디메틸술폰사이드 또는 아세톤을 사용할 수 있다. 기는 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 탄산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 무기 염기; 소듐 메톡사이드 및 소듐 에톡사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 알칼리 금속염; 수소화 나트륨인 알칼리 금속 수소화물 (hydride); 또는 수소 칼슘인 알칼리 토금속의 수소화물, 특히 탄산 칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 탄산 나트륨을 사용하는 것이 바람직하다. 카르복시기가 보호된 알파-할로 아세테이트 ( $R'-OCOCH_2X$ , 상기에서  $R'$ 는 에틸, 메틸, t-부틸, 벤질, 트리클로로에틸 또는 실기이고,  $X$ 는 염소, 브롬 또는 요오드이다)는 에틸 브로모아세테이트, 메틸 브로모세테이트 또는 t-부틸 브로모아세테이트를 사용하는 것이 바람직하다.

(단계 3)

단계 3은 화학식 5의 화합물을 메틸화 시약과 반응시킴으로써 탄소-5의 히드록기를 메틸 에테르로 변형시켜 화학식 6의 7-알킬옥시카르보닐메틸옥시-3', 4', 5-리메톡시 플라본을 제조하는 단계이다.

상기 메틸화 반응은 단계 1의 메틸화 반응과 동일한 조건에서 수행한다.

상기 메탄화 반응을 통해 생성된 화합물은 재결정 또는 실리카겔 크로마토그래피와 같은 특별한 정제과정 없이 다음 반응에 그대로 사용할 수 있다.

#### (단계 4)

단계 4는 화학식 6의 화합물을 탈보호화 반응시킨 후 이단 잔을 함유하는 매질에서 교반하여 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화물 제조하는 단계이다.

탈보호화 반응의 구체적인 방법 및 용매 등의 반응 조건은 화학식 6의 화합물의 카르복시기 보호기인 R'의 특성에 따라 달라질 수 있다. 구체적으로 카르복시기 보호기가 에틸 또는 메틸인 경우에는 산 또는 염기 수용액으로 처리할 수 있고, 벤질기 경우에는 팔라디움 촉매 존재하에 수소로 이용할 수도 있고, t-부틸, 벤질 또는 헥실인 경우에는 산으로 처리할 수 있고, 트리클로로에틸인 경우에는 산 존재하에 염으로 처리할 수 있다.

상기의 탈보호화 반응 후 건조시킨 결정물 잔을 함유하는 매질과 접촉시킴으로 일수화물의 형태로 얻는다. 구체적으로, 상기 잔을 함유하는 매질은 에탄올의 수액을 사용한다. 잔을 함유하는 매질에서 상기 얻은 결정을 교반하여 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화물 형태로 얻는다.

본 발명에 따른 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화물 제조 방법은 상기 화합물의 주요 관격인 클라본을 천연으로부터 쉽게 얻을 수 있는 화학



3의 3', 5, 7-트리카이드옥시-4'-메옥시 클라본-7-우티노사이드간 이용함으로써 전  
성의 여러 공정 단계를 단축시켜 제조할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 제조방법  
특허 89-41205호에 기술된 제조방법에 비하여 화학식 3의 화합물의 메틸화 반응을  
1압 조건에서 수행할 필요가 없으며, 별도로 재결정 또는 크로마토그래피와 같은  
제 과정이 필요없다. 따라서, 본 발명에 따른 제조방법은 가압 조건을 유지하기 위  
별도의 장비가 필요로 하지 않고, 온화한 조건에서 본 발명에 따른 화합물을 대량  
1성할 수 있어 산업적으로 이용가치가 높다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메  
시 클라본, 일수화물을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명  
따른 화합물을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 위점막 보호 효과와 항대  
염 효과를 가지고 있어 대장을 포함한 위장관 보호제용 및 치료제용으로 사용될 수  
있다. 구체적으로는 위염, 위궤양, 궤양성 대장염, 크론병 예방제 및 보호제용으로  
용원 수 있다.

본 발명의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메옥시 클라본, 일수화물은 각종의  
여 경로를 통하여 유효한 양으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약제학적으로 허  
되는 담체를 함께 함유한다. 보다 구체적으로 약제학적으로 허용되는 담체로는 멸  
용액, 정제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 시럽제, 좌제 및 관장제와 같은 공지된 제형  
에 사용될 수 있는 표준의 약제학적 담체라면 어느 것이든 가능하다. 통상적으로  
체는 전분, 밀크, 당, 특정종류의 클레이, 젤라틴, 스테아린산, 탈크, 식물성 기름  
는 오일, 겔, 글리콜류 등의 부형제 또는 기타 다른 공지의 부형제를 포함할 수 있

며 또한 풍미제, 색소 첨가제 및 다관 성분들이 포함될 수 있다. 본 발명의 7-카르시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화합물 유효성분으로 함유한 조성물들은 하기 범위 내로 무여하기 위한 제제는 통상적인 방법으로 경구제, 주사제, 좌제, 장제 방법에 의해 무여할 수 있지만, 이들 방법에만 한정되는 것은 아니다. 신체 상무여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 무여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구무여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 제, 과립제 및 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화학식 1의 합성에 적어도 하나 이상의 부형제 예컨 들면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium rbonate), 수크로스 (sucrose) 또는 락토오스 (lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구용 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예컨 들면 윤제, 감미제, 방항제 및 보존제가 포함될 수 있다.

또한, 본 발명의 약학적 조성물은 비경구로 무여할 수 있으며, 비경구 무여는 균된 수용액, 비수용성 용제, 현탁제, 동결 건조제, 좌제 또는 관장제가 포함된다. 경구 무여용 제형으로 제제화하기 위해서는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본, 일수화합물을 포함하여 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액은 현탁액으로 제조하고 현탁용제로는 프로판렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브油和 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있으며, 좌제의 기제로는 워텡솔, 크로관, 트윈 61, 카키오지, 라우린지, 글리세린 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 유효성분의 무여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 간담성화증, 전속도, 환자의 연령, 성별 및 상태, 치료한 질병의 중증 정도에 따라 적절히 선택 나, 일반적으로 1 일에 1 회 내지 3 회 나누어 무여할 수 있으며 바람직하기로는 1 1000 mg/kg의 농도로 무여되도록 제형화된 수 있다. 상기 제제의 정확한 양, 무 경로 및 횟수는 제제의 특성, 무여대상의 체중 및 상태, 그리고 사용하고자 하는 정 유도체의 특성에 따라 용이하게 결정할 수 있다.

본 발명에서 분자구조는 적외선 분광법, 자외선 가시광선 분광법, 핵자기공명 펄스법, 질량 분광법, 열중량분석 (TGA, Thermogravimetric Analysis) 과 대표적인 합금의 원소분석 계산치와 실측치의 비교에 의해 확인하였다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다. 다만, 하기 실시예는 본 명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 실시예에 의해 한정되는 것은 아 다.

1시에 1> 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본. 일수화물

(단계 1) 5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시 클라본

3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시 클라본-7-무티노사이드 1kg와 탄산 칼슘 454g을 4메틸포름아미드 용액 10℃에 가하고 90℃에서 8 시간 동안 교반시켰다. 반응액을 온으로 냉각시킨 후 요오드화 메탄 1kg를 첨가하고 교반하면서 실온에서 12 시간동 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 에틸 아세테이트 및 디클로메탄을 3:2로 혼합한 액 50g을 첨가하고 30분동안 교반한 후 여과하였다. 여과한 고체에 메탄을 5.2g

진한 염산 5kg을 첨가하고 8 시간 동안 65℃에서 환류반응시켰다. 반응 용액을 상  
으로 냉각시킨 후, 생성된 결정은 여과하고 소량의 메탄올로 세척하여 노란색 고체  
목적 화합물 426g을 수득을 82%로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 3.833 (s, 3H), 3.862 (s, 3H), 6.18 (d, 1H),  
4.9 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 10.82 (s, 1H),  
.88 (s, 1H)  
IR (KBr): 1636, 1590 cm<sup>-1</sup>

(단계 2) 7-t-부틸옥시카르보닐메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시 클라본

상기 단계 1에서 제조한 화합물 중 425 g을 디메틸포름아미드 4ℓ에 녹인 후 탄  
칼슘 243g과 t-부틸 브로모아세테이트 258g을 실온에서 첨가하고 5 시간동안 실온  
서 교반시켰다. 반응이 완료된 후 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다.  
기층을 짙 및 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 용매를  
압 증류하여 제거하였다. 에틸 아세테이트/ 헥산 (부피비=1/3)의 혼합 용액을 잔류  
에 투입하여 교반한 후 여과 건조하여 목적 화합물 567g을 수득을 98%로 제조하였

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 1.45 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.81 (s,  
) , 6.34 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (dd,  
)

BEST AVAILABLE COPY

(단계 3) 7-(4-부탄옥시카르보닐메틸옥시-3',4',5-트리메톡시)플라본

상기 단계 2에서 제조한 화합물 중 330g을 디메틸포름아미드 6ℓ에 넣고 30℃에 완전히 용해 후 탄산칼슘 426g을 첨가하고 3시간동안 교반시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 요오드화 메탄 330g을 천천히 첨가하고 교반하면서 실온에서 17 시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하고 과량의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 탈수하여 감압축하였다. 생성된 고체에 에틸 아세테이트 3ℓ를 첨가하고 1 시간동안 환류 교반시켰다. 실온으로 냉각한 후 여과, 건조하여 목적 화합물 324g을 수득율 95%로 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H)

(단계 4) 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본, 일수화물

상기 단계 3에서 제조한 화합물 중 266g과 4-단무엔술폰산 172g을 클로로포름과 4-단무엔의 1:1(부피비) 혼합 용액 1ℓ에 첨가하였다. 3 시간동안 77℃에서 환류 교반시킨 후 실온으로 냉각시켰다. 생성된 결정을 여과 건조한 후 결정을 물 및 아세톤으로 세척하였다. 세척한 결정을 건조시킨 후 클로로포름과 메탄올의 3:1(부피비) 혼합 용액 8ℓ에 첨가하고 2 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 위의 세척과정을 1회 반복

었다. 건조된 결정은 95%의 에탄올 4ℓ를 첨가하고 4 시간동안 교반시켰다. 결정은  
과하여 목적 화합물 225g을 수득한 93%로 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.85 (s,  
, 6.52 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (dd,  
, 13.15 (br s, 1H)

원소분석 : 이론치 C: 59.41%, H: 4.99%:

실험치 C: 59.46%, H: 4.85%

열중량분석 (TGA) (도 1 참조)

실시에 2> 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본. 일수화물

(단계 1) 5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시 클라본

상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법을 실시하여 목적 화합물을 제조하였다.

(단계 2) 7-에틸옥시카르보닐메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시 클라본

상기 단계 1에서 제조한 화합물 325 g을 디메틸포름아미드 3.3ℓ에 녹인 후 탄  
칼슘 171g과 에틸 브로모아세테이트 137.2ml를 실온에서 첨가하고 6 시간동안 실  
에서 교반시켰다. 반응이 완료된 후 에틸 아세테이트와 헥산의 1:1(부피비) 혼합  
액에 반응 용액을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 고체를 여과한 후, 고체를 디클  
로메탄 8.25ℓ에 넣고 30분 동안 환류 교반시켰다. 실온으로 냉각시켜 여과한 후  
액을 감압 농축하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트와 헥산의 1:1(부피비) 혼합 용액

첨가하고 교반한 후, 여과 건조하여 목적 화합물 401g을 수득은 97%로 제조하였다

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 1.22 (t, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (q, 1H), 4.93 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (d, 1H)

(단계 3) 7-에틸옥시카르보닐메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본

상기 단계 2에서 제조한 화합물 중 210g과 탄산 칼륨 575g을 아세톤 6ℓ에 첨가하고 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응액을 디메틸 황산 54.1ml을 천천히 첨가하고 교반하면서 17 시간동안 56℃에서 환류 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각시키고 디글루테탄을 첨가한 후 여과하였다. 유기층을 잘 및 포화식수로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 탈수하여 감압 농축하였다. 생성된 고체에 에아세테이트 4ℓ를 첨가하고 2 시간동안 환류교반시킨 후, 실온으로 냉각하고 여과 건조하였다. 아세톤 2ℓ를 얻은 고체에 가하고 2 시간동안 56℃에서 환류 교반시킨 후, 실온으로 냉각시키고 여과 건조하였다. 위의 과정을 1회 반복하여 목적 화합물 0g을 수득은 96%로 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 1.32 (t, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H)

(단계 4) 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본, 염수화합)

상기 단계 3에서 제조한 화합물 중 165g을 테트라하이드로퓨란 800ml에 용해시킨다. 반응 용액에 1N-수산화나트륨 용액 800ml를 첨가하고 2시간동안 환류 교반시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기층을 제거하였다. 얻은 층층을 에틸 아세테이트로 세척하고 0-5℃에서 1N-염산 수용액으로 산성화시켰다. 생성된 결정은 여과 건조한 후 결정을 증 및 아세톤으로 세척하였다. 세척한 결정을 건조시킨 후 탄소로포럼과 메탄올의 3:1(부피비) 혼합 용액 8ℓ에 첨가하고 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 위의 세척과정을 1회 반복하였다. 건조된 결정에 5%의 에탄올 2.5ℓ를 첨가하고 4 시간동안 교반시켰다. 결정을 여과 후 60℃에서 5간 건조하여 142.6g의 목적 화합물을 94%의 수득율로 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 8.5 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.5 (dd, 1H), 13.15 (br s, 1H)

원소분석 : 이론치 C: 59.41 %, H: 4.99 %:

실험치 C: 59.17 %, H: 5.10 %

열중량분석 (TGA) (도 2 참조)

(교 실시예> 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본, 무수물)

실시에 1 또는 2의 단계 4에서 95%의 에탄올 대신에 무수 에탄올을 사용하고 건조 하여 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본, 무수물을 제조하였다.



는 실시예 1, 2에서 얻어진 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 톨라본. 일수  
합을 100°C에서 3시간 3시간동안 감압 건조하여 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리  
톡시 톨라본. 무수합을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H),  
8.5 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.50 (d, 1H),  
6.5 (dd, 1H), 13.15 (br s, 1H)

원소분석 : 이론치 C: 62.18%, H: 4.70%  
실험치 C: 62.15%, H: 4.73%  
열중량분석 (TGA) (도 3 참조)

실험예 1> 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 톨라본.일수화물 및 무수합  
흡습성 실험  
상기 실시예 1 또는 2에서 제조한 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 톨라  
. 일수화물을 측량용기 (weighing bottle, 직경 6 cm)으로 1 g급 정확하게 측량하여  
시료단 준비하였다. 준비된 시료들을 25℃, 75% 상대습도가 유지되는 용기에서 보  
하였다. 시료단 보관한 후 2시간, 4시간, 6시간, 1일, 3일 및 6일이 경과될 때마다  
측량된 시료단 꺼내어 그 무게 변화단 측정하였다. 무게 변화는 시료의 최초 무게에  
한 시료 무게의 변화량을 백분율로 계산하였으며 그 결과를 표 1에 나타내었다.

또한, 상기 비교 실시예 3 에서 제조한 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본. 무수염에 대해서도 상기와 동일한 방법을 실시하여 무게 변화율 구하였으 그 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1]

간 경과에 따른 무게 변화 (%)							
구분	0시간	2시간	4시간	8시간	1일	3일	5일
클라본	0	+3.4	+4.7	+4.7	+4.6	+4.5	+4.6
수화클	0	-0.2	-0.3	+0.2	-0.3	+0.3	+0.3

무수염: 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본.무수염

일수화염: 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본.일수화염

상기 표 1에서 보여지는 바와 같이, 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본.무수염은 시간이 경과함에 따라 일정량의 수분을 흡수하여 무게가 증가하였다. 체적으로 2시간 경과후에는 3.4% 무게가 증가하였고, 4시간 이후부터는 평균 4.6% 게가 증가하였다. 이것은 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본.무수염의 습성에 기인한다. 그러나, 본 발명에 따른 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 라본.일수화염은 동일한 조건에서도 무게 함량의 변화가 없었다. 따라서, 본 발명 따른 일수화염은 장기간 동안 공기 중에 방치하였을 때에도 수분을 흡수하지 않아 급 및 보관이 용이하고, 이걸 사용하여 약제를 제조할 경우 일정한 양의 환성 화를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본.일수화염이 대을 포함한 위장관 보호제로서 우수한 효과값 나타내는 것을 확인하기 위하여, 염산

함유하는 에탄올로 유도되는 위점막손상 모델, 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도된 염증성 대장염모델을 이용하여 다음과 같이 실험하였다.

실험예 2> 염산성에탄올에 의한 위점막손상 모델에 대한 효력평가실험

SD계 웅성랫트 (250-350g)를 24시간 절식시켰다. 경구로 약을 5% HPMC에 현탁시켜 투여하고 1시간후 150mM HCl-80% 에탄올을 1.5mL씩 경구투여 하였다. 1시간후를 적출하여 Ulcer index를 측정하였다. Ulcer index는 출혈병변의 면적 (mm<sup>2</sup>)으로 나타내었다. (Mizui, T, et al., Jpn. J. Pharmacol. 1983, 33: 939)

표 2]

염산 에탄올에 의한 위점막 손상모델에서의 치해효과	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본 일수화물	0.33
레바미피드	44.2

•레바미피드:  
(4-클로로벤조일아미노)-3-(2-(1H)-퀴놀리논-4-일) 프로파노익산. (상품명: 류코스)

상기 표 2에 의하면 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본 일수화물은 유의성 있는 확실한 효과를 나타내며 ED<sub>50</sub>로 비교할 때 기존의 위점막보호제로 알려진 레바미피드보다 100배 이상의 뛰어난 위점막 손상저해효과를 나타내고 있다.

실험에 3> TNBS를 이용한 염증성 대장 질환 (Inflammatory Bowl Disease) 모델

에 대한 효력평가 실험

Shibata 등 (Dig. Endosc. 1993, 5: 13)의 방법을 응용하여 7주령의 웅성  
랫트(CRJ)를 하루전 전식한 후 에테르마취하고 항문에서 8cm 깊이만큼 고무판  
anula, 직경 3mm)를 삽입하여 50% 에탄올용액에 용해시킨 트리니트로벤젠술포산  
NBS, Trinitrobenzene sulfonic acid)을 마리당 25mg/mL의 용량으로 무여한 후 1분  
고리근 위로한 자세로 적용하고 흘러나오는 여액을 제거한 후 1.5mL의 생리식염수  
세척해주는 방법으로 1회 적용하였다. 유방 후 1일부터 6일까지 본 발명에 따른  
합금인 약물을 경구 또는 직장으 무여하였다. 경구 무여시 대조약물로서 설파살  
진 (5-아미노 살리실산)을, 직장 무여시는 프레드니손을 사용하였다. 또한, 대조  
으로서 5% HPMC를 무여하였다. 시험 7일에 각 군의 동물들을 에테르로 마취하여 부  
을 실시하고 대장을 적출하였다. 적출된 대장의 내강에 1% 포르말린액을 주입하여  
대 (inflation)시킨 후 양쪽단을 결찰하고 1% 포르말린액에서 2시간 동안 전고정한  
전고정된 대장을 길이 방향으로 절개하여 생리식염수로 잘 씻어주고 주변 지방 및  
제직을 제거하였다. 맹장 (cecum)을 제거하고 나머지 결장과 직장의 무게를 측정한  
게양 및 병변의 면적과 염증상태 등의 육안병변을 기준에 의하여 점수화한 다음  
% 중성 포르말린액에 고정하고 통상적인 방법을 거쳐 병변부위의 조직검사를 실시  
고 기준에 의하여 점수화하였다.

임상증상 : 연일 임상증상과 동물의 폐사여부를 관찰하고 시험 개시일과 시험 3  
및 시험 8일에 동물의 체중을 측정하였다.

육안검사 : 대장에 형성된 궤양 및 병변의 면적과 갯수만 측정하여 기록하고  
Hace(Can. J. Physiol. Pharmacol., 1988, 66: 422 )의 방법을 응용하여 육안병변  
점수화한 후 각 군의 평균을 비교하였다. Wallace(1988)에 의한 결장 손상 기준인  
3변점수의 기준은 다음과 같다.

( 0: 정상 즉 무손상, 1: 궤양이 없는 충혈, 2: 궤양이 없는 상태의 장벽의 충  
및 비후, 3: 장벽의 비후없는 한개의 궤양소, 4: 두 군데 이상의 궤양 또는 염증,  
두 군데이상의 궤양/염증 또는 궤양/염증의 길이가 1cm 이상, 6-10: 병변의 길이  
2cm간 초과 할 경우 1cm증가시 1점씩 증가, 예: 궤양이 3cm인 경우 7점)

병리조직검사 : 직장으로부터 맹장 쪽으로 3cm 간격으로 육안병변이 관찰된 부  
가 포함되도록 결장의 각 부위간 절취(trimming)하여 한 개체당 4개 이상의 표본을  
제작하였다. 제작된 표본에 대하여 병리조직검사를 실시하고 Moyama (Ann. Clin.  
b. Sci., 1990, 20: 420)의 방법을 응용하여 점수화한 다음 가장높은 점수만 보이  
표본을 개체의 점수로 인정하였다. 육안병변이 인정되지 않는 경우는 3cm 간격으  
다른 개체에서 병변이 주로 발생하는 부위간 절취하여 검사하였다.

표 3]

II의 경구 무역시, 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도되는 염증성 대장염 저해 효과

화합물명	용량 (cg/kg, p.o)	병변점수
5% HPNC		9.0
카르복시메틸셀룰로스-3',4',5-트리메톡시 클라본.인수화합	0.3	7.5
	3	5.9
셀파살라진	100	7.7

표 4]

II의 직장 무역시, 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도되는 염증성 대장염 모델에서의 저해효과

화합물명	용량 (cg/kg, rectally)	병변점수
5% HPNC		5.3
카르복시메틸셀룰로스-3',4',5-트리메톡시 클라본.인수화합	0.3	2.0
프레드니손	1	4.8

이 약장은 상기 표 3, 표 4와 같이 본 발명에 따른 화합물은 경구와 직장 무역 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도되는 염증성 대장염 모델에서 저해효과를 나타낸다. 이러한 항대장염효과는 널리 사용되는 셀파살라진이나 프레드니손보다 적은 량에서 효력이 뛰어남을 알 수 있다.

## II제에 1> 좌제

50°C에서 미리 가온 용융된 Suppocire AP (Gatterfosse 사) 1280mg 에 7-카르복 메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 클라본.인수화물 20mg을 넣고 5°C에서 20분간 교반

다음 혼합물을 36°C로 냉각한 다음 클라스틱 좌제 컨테이너에 충전하여 -5-0°C에 냉각하여 좌제를 제조하였다.

## II제에 2> 판장제

생리식염수 288.7g에 아르기닌 (Arginine) 70mg을 가하여 녹인 후, 7-카르복시메 옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본.일수화물 200mg을 혼합하고 충분한 시간동안 교반 여 판장제를 제조하였다.

## 발명의 효과

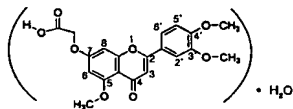
본 발명은 대장을 포함한 위장관 보호 작용을 가지고 있으며 흡습성이 없는 7-트복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본.일수화물을 제공함으로써 통상적인 실 습도 조건하에서도 취급 및 보관이 용이하고, 약제 제조시에 사용할 경우 환성 성 을 일관성있게 포함하도록 할 수 있는 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명에 따른 카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본.일수화물을 제조하는 방법은 주요 곱 인 플라본을 천연으로부터 쉽게 얻을 수 있는 3', 5, 7-트리히드록시-4'-메톡시플 본-7-루티노사이드를 이용함으로써 전합성의 여러 공정 단계를 단축시킬 수 있고, 탈화 반응을 가압 조건에서 수행할 필요가 없어 온화한 조건에서 화합물을 제조할 있으며, 별도로 재결정 또는 크로마토그래피와 같은 정제 과정이 필요 없어 산업 으로 대량 생산할 수 있다.

【허청구범위】

【구항 1】

대장을 포함한 위장관 보호작용을 갖는 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시  
,4',5-트리메톡시 플라본, 일수화합.

화학식 1>



【구항 2】

하기 반응식 1에서 나타나는 바와 같이

(1) 화학식 3의 화합물을 염기 존재하에 메틸화 시약과 반응시켜 탄소-3'의 히  
드록시기란 메틸 에테르로 변형시킨 후, 산 처리하여 화학식 4의 화합물을 제조하는  
계 (단계 1):

(2) 화학식 4의 화합물을 염기 존재하에 카르복시기가 보호된 알파-한로아세테  
트와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계 (단계 2):

(3) 화학식 5의 화합물을 메틸화 시약과 반응시켜 탄소-5의 히드록시기란 메틸  
에테르로 변형시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계 (단계 3): 및

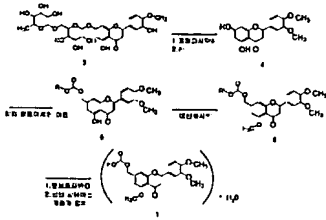
(4) 화학식 6의 화합물을 탈보호화 반응시킨 후 물을 함유하는 매질에서 교반하  
화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본의 일수화합을 제조하



단계 (단계 4)로 이루어지는 제 1항의 7-카르복시메탄옥시-3',4',5-트리메톡시 증

본. 원수화합물의 제조방법.

<반응식 1>



(상기 식에서 R'은 보호기로써 에틸, 메틸, t-부틸, 벤질, 트리글로로에틸 또는 알릴기를 나타낸다)

구항 3]

제 2항에 있어서, 상기 단계 1에서 사용되는 반응 용매는 디메틸포름아미드, 디  
틸술폰사이드 및 아세톤으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 염기는 탄산 칼륨, 수  
화 나트륨, 수산화 칼륨 및 탄산 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 메틸  
시아은 요오드화 메탄 또는 디메틸황산이고, 산은 염산 또는 황산인 것을 특징으  
하는 제조방법.

부구항 4]

제 2항에 있어서, 반응 온도는 0~150℃인 것을 특징으로 하는 제조방법.

부구항 5]

제 4항에 있어서, 반응 온도는 0~80℃인 것을 특징으로 하는 제조방법.

부구항 6]

제 2항에 있어서, 상기 단계 2에서 사용되는 염기가 탄산칼슘, 수산화나트륨, 산화칼슘 및 탄산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 무기 염기; 소듐 메톡사이드 및 소듐 에톡사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 알콕의 금속염; 수소화 트납인 알칼리 금속 수소화물; 또는 수소화 칼슘인 알칼리 토금속의 수소화물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

부구항 7]

제 2항에 있어서, 상기 물을 함유하는 매질이 에탄올 수용액인 것을 특징으로 하는 제조방법.

부구항 8]

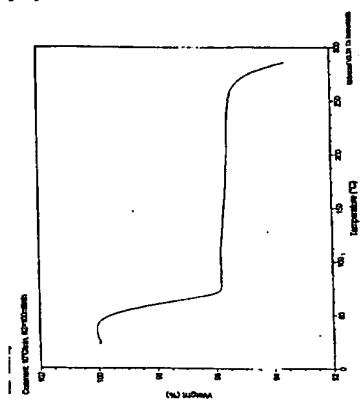
제 1항의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본. 일수화합물 유효성분  
로 하는 대장을 포함한 위장관 보호제용 및 치료제용 약학적 조성물.

부구항 9]

제 1항의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본. 일수화합물 유효성분  
로 하는 위염, 위궤양, 궤양성 대장염, 크론병 예방제용 및 보호제용 약학적 조성

【図面】

図 1



97-35

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

Weight (%)

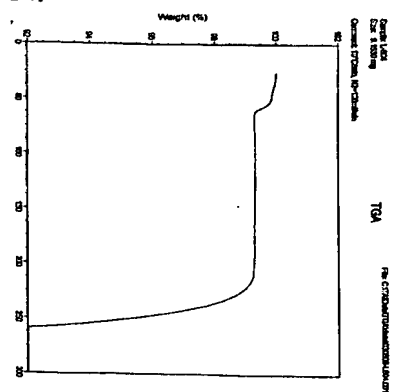
Time (min)

1,4-bis(2,6-dimethyl-4-oxo-1,3,5-triazin-3-yl)benzene

TGA

File: C:\Users\user\Desktop\TGA\_1,4-bis(2,6-dimethyl-4-oxo-1,3,5-triazin-3-yl)benzene.d

E 3]



BEST AVAILABLE COPY

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002247

International filing date: 04 September 2004 (04.09.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2003-0061938  
Filing date: 04 September 2003 (04.09.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 September 2004 (17.09.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse